

Рекомендована д. мед. н., професором С. М. Дроговоз

УДК [616.127-005.8-036.11:616.89-008.46/.47]-085.22-078:577.175.534.088.6

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1452>

**К. С. Строєнко**

Харківський національний медичний університет

## Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на рівень кортизолу у хворих із гострим інфарктом міокарда та когнітивними порушеннями

Щороку в Україні реєструється близько 50 тисяч випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Однією з причин несприятливого перебігу ГІМ є когнітивні порушення, які виходять за межі вікових норм у половині випадків.

**Мета:** вивчити вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на рівні кортизолу сироватки крові у хворих із ГІМ і когнітивними порушеннями.

**Матеріали та методи:** в дослідження включено 70 пацієнтів із ГІМ і когнітивною дисфункцією віком до 60 років. Додатково вивчалися рівні кортизолу сироватки крові. Залежно від виду терапії хворі були поділені на 2 групи: 1-а група (n = 35) – пацієнти зі стандартною схемою лікування при ГІМ із додаванням кверцетину, 2-а група (n = 35) пацієнтів із ГІМ отримувала крім стандартної терапії та кверцетину ще й 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

**Результати дослідження.** При проведенні досліджень у 1-й групі кортизол був підвищений у 86 % хворих, у 2-й групі – у 80 % хворих. На тлі проведеної терапії в 1-й групі тварин рівень кортизолу залишився підвищеним у 45,70 % хворих, тоді як у пацієнтів 2-ї групи він залишився підвищеним тільки у 22,85 % хворих. Встановлено, що доданий до стандартної схеми лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат сприяв значному зниженню рівнів кортизолу сироватки крові у досліджуваних хворих, тоді як у пацієнтів, які отримували стандартну терапію та кверцетин, регрес кортизолу сироватки крові був значно нижчим.

**Висновки.** Під час дослідження ми підтвердили, що при додаванні до стандартної терапії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату спостерігалось достовірне зниження рівнів кортизолу сироватки крові та когнітивних порушень у пацієнтів із ГІМ віком до 60 років.

**Ключові слова:** 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат; кверцетин; гострий інфаркт міокарда; кортизол

**К. S. Stroienko**

Kharkiv National Medical University

### The effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the cortisol level in the blood of patients with acute myocardial infarction and cognitive disorders

Annually about 50 thousand cases of acute myocardial infarction (AMI) are recorded in Ukraine. One of the causes leading to unfavorable course of AMI is cognitive disorders, which are beyond the age limit in half of the cases.

**Aim.** To study the effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate on the cortisol level in the blood of patients with AMI and cognitive disorders.

**Materials and methods.** The study included 70 patients with AMI and cognitive dysfunction under 60 years old. Additionally, the cortisol levels in the blood serum were studied. Depending on the type of treatment the patients were divided into 2 groups: *Group 1* (n=35) – patients with the standard treatment scheme in case of AMI and quercetine, *Group 2* (n=35) – patients together with the standard treatment and quercetine received 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

**Results.** The study showed that in *Group 1* cortisol was increased in 86 % of patients, while in *Group 2* it was increased in 80 %. On the background of the treatment provided in *Group 1* the cortisol levels were elevated in 45.70 % of patients, while in *Group 2* the increase was in 22.85 % of patients. It was found that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate added to the standard treatment scheme gave a significant decrease of the cortisol levels in the blood of patients in *Group 2*, whereas in patients receiving the standard therapy and quercetine the regression of the blood serum cortisol was significantly lower.

**Conclusions.** The study has made it possible to prove that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate used along with the standard treatment leads to significant decrease of the cortisol levels in the blood serum and cognitive disorders in patients with AMI under 60 years old.

**Key words:** 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate; quercetine; acute myocardial infarction; cortisol

**Е. С. Строєнко**

Харьковский национальный медицинский университет

### Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината на уровень кортизола крови у больных с острым инфарктом миокарда и когнитивными нарушениями

Каждый год в Украине регистрируется около 50 тысяч случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ). Одной из причин неблагоприятного течения ОИМ являются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастных норм в половине случаев.

**Цель:** изучить влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината на уровни кортизола сыворотки крови у больных с ОИМ и когнитивными нарушениями.

**Материалы и методы.** В исследование включено 70 пациентов с ОИМ и когнитивной дисфункцией до 60 лет. Дополнительно изучались уровни кортизола сыворотки крови. В зависимости от вида терапии больные поделены на 2 группы: 1-я группа (n = 35) – пациенты со стандартной схемой лечения при ОИМ и кверцетином, 2-я группа (n = 35) – к стандартной терапии и кверцетину был добавлен 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

**Результаты исследования.** При проведении исследований в 1-й группе кортизол был повышен у 86 % больных, во 2-й группе – у 80 % больных. На фоне проводимой терапии в 1-й группе уровень кортизола остался повышен у 45,70 % больных, тогда как у пациентов 2-й группы он остался повышен только у 22,85 % больных. Установлено, что добавленный к стандартной схеме лечения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат послужил значительному снижению уровней кортизола сыворотки крови у исследуемых больных, тогда как у пациентов, получающих стандартную терапию и кверцетин, регресс кортизола сыворотки крови был значительно ниже.

**Выводы.** Во время исследования мы подтвердили, что при добавлении к стандартной терапии 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината наблюдалось достоверное снижение уровней кортизола сыворотки крови и когнитивных нарушений у пациентов до 60 лет с ОИМ.

**Ключевые слова:** 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; кверцетин; острый инфаркт миокарда; кортизол

Серед 10 провідних причин смерті за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на січень 2017 року, як і раніше, лідирують серцево-судинні захворювання (ССЗ) [1]. У 2013 році з 54 млн усіх померлих пацієнтів ті, в яких були ССЗ, склали 31,5 % [2, 3]. Щороку в Україні реєструється близько 50 тисяч випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Однією з причин його несприятливого перебігу є когнітивні порушення, що виходять за межі вікової норми [4, 5].

Стратегічною метою лікування таких пацієнтів є не лише зниження летальності, а й підвищення їх якості життя [6]. У комплексному лікуванні ГІМ рекомендованим лікарським засобом є кверцетин, вплив якого під час корекції когнітивних порушень потребує подальшого вивчення. Наявні дані про ефективне використання 2-етил-6-метил-3-гидроксипиридину сукцинату як при лікуванні ГІМ, так і при цереброваскулярних порушеннях доводять його вплив на сприятливий прогноз перебігу захворювання та підвищення якості життя пацієнтів.

На додачу до методів діагностики когнітивних порушень, які вже використовуються, перспективним є визначення кортизолу сироватки крові. Кортизол відображає індивідуальний рівень стресу, тяжкість перебігу захворювання, може асоціюватися із розвитком ментального стресу, використовується як прогностичний маркер при ішемії мозку та при інфаркті міокарда, а також є показником виживання хворих [7, 8].

**Мета.** Оцінити вплив 2-етил-6-метил-3-гидроксипиридину сукцинату на рівень кортизолу крові у хворих з ГІМ працездатного віку.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 70 пацієнтів до 60 років без обтяженого неврологічного анамнезу. ГІМ діагностували згідно з діючими протоколами, раніше у пацієнтів інфаркту міокарда не було.

Пацієнти були поділені на дві групи: у 1-й групі було 35 хворих із ГІМ і когнітивними порушеннями. Серед обстежених було 11 (31,5 %) жінок і 24 (68,50 %) чоловіків. Середній вік обстежених склав  $52,4 \pm 5,83$  ( $51,4 \pm 5,11$  – у жінок і  $52,90 \pm 6,08$  – у чоловіків). У 2-й групі було 35 хворих із ГІМ і когнітивними порушеннями. Серед обстежених було 7 (20 %) жінок і 28 (80 %) чоловіків. Середній вік обстежених склав  $52,02 \pm 5,27$  ( $55 \pm 3,63$  – у жінок і  $51,20 \pm 5,54$  – у чоловіків).

Лікування пацієнтів відбувалося за стандартною схемою терапії ГІМ. До стандартної схеми лікування обох груп було додано рекомендований лікарський засіб – кверцетин.

Лікування 1-ї групи (n = 35) пацієнтів проводилося за стандартною схемою терапії при ГІМ у комплексі з кверцетином. Пацієнти отримували кверцетин за такою схемою: 1-е введення – 0,5 г одразу після госпіталізації; 2-е введення – 0,5 г через 2 години; 3-є введення – 0,5 г через 12 годин після останнього введення; 2–3 доба – 0,5 г 2 рази на добу із інтервалом 12 годин; 4–10 доба – 0,5 г 1 раз на добу в 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно.

Лікування 2-ї групи (n = 35) пацієнтів відрізнялося – до стандартної терапії та кверцетину був доданий 2-етил-6-метил-3-гидроксипиридину сукцинат 200 мг у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, який вводився два рази на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 10 діб (рис. 1).

Додатково вивчалися рівні кортизолу крові в динаміці захворювання (до початку включення в обов'язкову терапію кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гидроксипиридину сукцинату і на 10-ту добу лікування) для оцінки перебігу та прогнозу захворювання. Когнітивні порушення виявлялися тестами на когнітивну дисфункцію.

### Результати та їх обговорення

При проведенні досліджень у пацієнтів виявлено підвищення кортизолу крові в першу

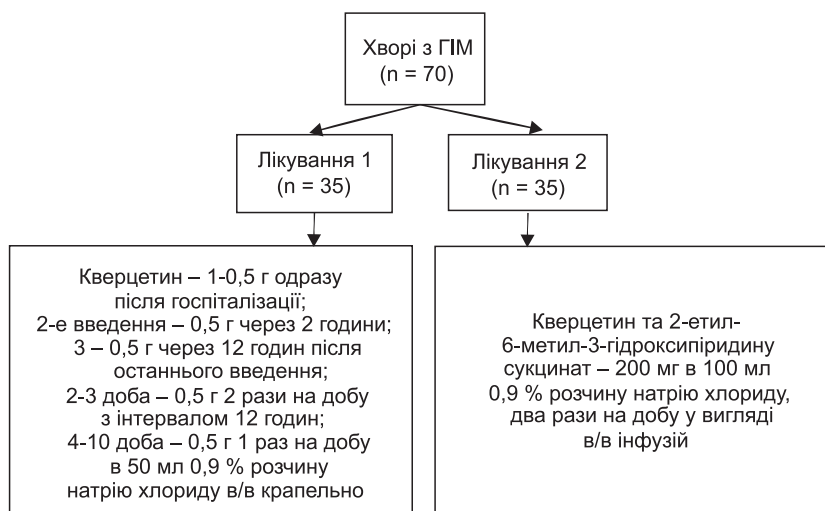


Рис. 1. Дизайн лікування хворих

добу захворювання. У 1-й групі кортизол був підвищений у 31 пацієнтів (86 %), що в середньому склало  $24,68 \pm 0,57$  мкг/дл (для жінок –  $24,44 \pm 1,14$  мкг/дл, а для чоловіків –  $24,81 \pm 0,68$  мкг/дл). У 2-й групі кортизол був підвищений у 28 пацієнтів (80 %), що в середньому склало  $26,80 \pm 1,48$  мкг/дл, для жінок –  $23,83 \pm 1,59$  мкг/дл, а для чоловіків –  $27,66 \pm 1,8$  мкг/дл. На тлі проведеної терапії в 1-й групі рівень кортизолу залишався підвищеним у 16 пацієнтів (45,70 %), що в середньому склало  $22,02 \pm 0,46$  мкг/дл, тоді як у пацієнтів 2-ї групи, де до стандартної терапії був доданий 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат 200 мг два рази на добу, рівень кортизолу залишався підвищеним у 8 пацієнтів (22,85 %), що в середньому склало  $23,42 \pm 1,13$  мкг/дл (рис. 2).

Результати тестів показали, що когнітивна дисфункція була зафіксована у всіх обстежених хворих із ГІМ в першу добу захворювання. Однак було чітко з'ясовано, що доданий до стандартної схеми лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат сприяв значному зниженню когнітивної дисфункції у 75 % досліджуваних другої групи, тоді як у пацієнтів першої групи, які отримували стандартну терапію, регрес когнітивних порушень було виявлено лише у 42 % пацієнтів.

На початку дослідження у пацієнтів виявлялися практично однакові показники кортизолу та майже однакові результати тестування на когнітивну дисфункцію. Однак після проведеного лікування в групі пацієнтів, де в стандартну терапію було включено 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (у дозі 200 мг в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду два рази на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 10 днів), зафіксоване достовірно більше зниження показників кортизолу, ніж у пацієнтів, які приймали лише стандартну терапію. Так само збільшився

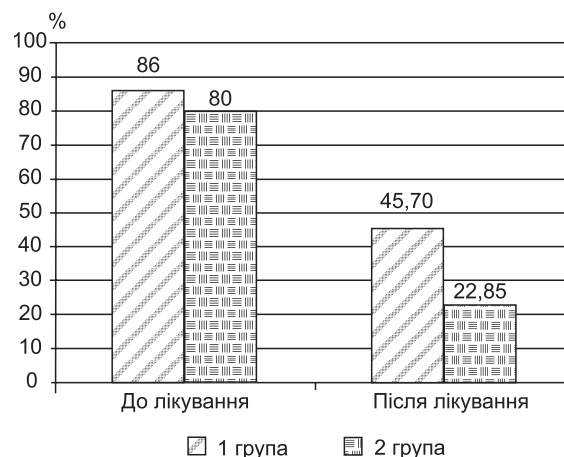


Рис. 2. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на рівень кортизолу у хворих з ГІМ

регрес когнітивних порушень – це довели результати тестів на когнітивну дисфункцію. Відмінності між групами пацієнтів у описаному вище дослідженні були статистично значущими. Дослідження 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексі з кверцетином, а також аналіз показників кортизолу за прийому даної комбінації препаратів хворими з ГІМ до 60 років були здійснені вперше.

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, порушення вищих мозкових функцій та їх визначення у хворих із ГІМ впливають на прогноз і перебіг захворювання. Ми підтвердили у нашому дослідженні, що за умови додавання до стандартної терапії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату спостерігалось достовірне зниження рівнів кортизолу сироватки крові та когнітивних порушень у пацієнтів до 60 років (73 % VS. 46 %,  $p < 0,05$ ) із ГІМ. Своєчасна діагностика і подальша медикаментозна корекція когнітивних порушень у пацієнтів із ГІМ приведе до підвищення якості

життя пацієнтів. Використання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексі з кверцетином для корекції когнітивної недо-

статності у пацієнтів із ГІМ є перспективним і вимагає подальшого вивчення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. World Health Organization : WHO. – Available at : <http://www.who.int/en/>
2. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update : A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, Issue 10. – e146–e603. doi: 10.1161/cir.0000000000000491
3. Кожухов, С. Н. Научные доказательства оптимизации терапии больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца / С. Н. Кожухов // *Серцева недостатність та коморбідні стани*. – 2017. – № 1. – С. 39–45.
4. Гадзюк, В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В. А. Гадзюк // *Укр. кардіол. журн.* – 2014. – № 3. – С. 45–52.
5. European cardiovascular disease statistics 2012 edition / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner. – 2012. – P. 1–125.
6. Quality of life in adult survivors of critical illness : a systematic review of the literature / D. W. Dowdy, M. P. Eid, A. Sedrakyan et al. // *Intensive Care Medicine*. – 2005. – Vol. 31, Issue 5. – 611–620. doi: 10.1007/s00134-005-2592-6
7. Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction / S. K. Jutla, M. F. Yuyun, P. A. Quinn, L. L. Ng // *J. of Cardiovascular Medicine*. – 2014. – Vol. 15, Issue 1. – P. 33–41. doi: 10.2459/jcm.0b013e328364100b
8. De Rooij, S. R. Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress : a summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study / S. R. de Rooij // *Intern. J. of Psychophysiol.* – 2013. – Vol. 90, Issue 1. – P. 21–27. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.09.011

## References

1. *World Health Organization: WHO*. Available at : <http://www.who.int/en/>
2. Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135 (10), e146–e603. doi: 10.1161/cir.0000000000000491
3. Kozhukhov, S. N. (2017). *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, 1, 39–45.
4. Hadziuk V. A. (2014). *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 45–52.
5. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Rayner, M. (2012). *European cardiovascular disease statistics 2012 edition*, 1–125.
6. Dowdy, D. W., Eid, M. P., Sedrakyan, A., Mendez-Tellez, P. A., Pronovost, P. J., Herridge, M. S., Needham, D. M. (2005). Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Medicine*, 31 (5), 611–620. doi: 10.1007/s00134-005-2592-6
7. Jutla, S. K., Yuyun, M. F., Quinn, P. A., Ng, L. L. (2014). Plasma cortisol and prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 15 (1), 33–41. doi: 10.2459/jcm.0b013e328364100b
8. De Rooij, S. R. (2013). Blunted cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychological stress: A summary of results from the Dutch Famine Birth Cohort Study. *International Journal of Psychophysiology*, 90 (1), 21–27. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.09.011

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

**Строєнко К. С.**, здобувач кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-0723-0020>)

**Stroienko K.**, external PhD student of the Critical Care Medicine, Anesthesiology and Intensive Therapy Department, Kharkiv National Medical University (<https://orcid.org/0000-0003-0723-0020>)

**Строєнко Е. С.**, соискатель кафедры медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет (<https://orcid.org/0000-0003-0723-0020>)

Адреса для листування: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, ХНМУ. Тел. 0999172983. E-mail: [Stroienko.kat@gmail.com](mailto:Stroienko.kat@gmail.com)

Mailing address: Ukraine, 61022, 4 Nauky Avenue. Phone +380999172983. E-mail: [Stroienko.kat@gmail.com](mailto:Stroienko.kat@gmail.com)

Адрес для переписки: 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, кафедра медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии ХНМУ. Тел. 0999172983. E-mail: [Stroienko.kat@gmail.com](mailto:Stroienko.kat@gmail.com)

Надійшла до редакції 26.01.2018 р.